

Isomethylreduktinsäure  
und andere Methylreduktinsäuren  
(Auszug)

Der Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen  
zur Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt von

HASSO HERTEL

aus Fürth i. Bay.

Erlangen 1957

Erschienen in Liebigs Ann. Chem. 609, 57—69 (1957).

Diese Arbeit wurde in der Zeit vom Juli 1956 bis Mai 1957  
im Institut für Organische Chemie der  
Universität Erlangen ausgeführt.

Als Dissertation genehmigt von der  
Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Universität Erlangen.

Tag der mündlichen Prüfung: 27. November 1957.

Dekan: Universitätsprofessor Dr. R. Fleischmann.

Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. G. Hesse.

Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. H. Fiesselmann



# ISO-METHYLREDUKTINSÄURE UND METHYLREDUKTINSÄURE

von GERHARD HESSE, FRIEDRICH EXNER<sup>1)</sup> und HASSO HERTEL<sup>2)</sup>

Aus dem Chemischen Laboratorium der Universität Freiburg/Br. und dem Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen

Eingegangen am 3. Juni 1957

Die beiden desmotropen Formen der Methylreduktinsäure (IIIa und IIIb) stehen in Lösung im Gleichgewicht. Es wird ein weiteres Isomeres (Isomethylreduktinsäure) beschrieben, das kein Redukton ist, aber durch Laugen, Säuren oder Erhitzen über den Schmelzpunkt in Methylreduktinsäure umgelagert werden kann. Seine Struktur (II) wird festgestellt.

Eine Synthese der Methylreduktinsäure (III) läuft über die Zwischenstufe des 4-Chlor-1-methyl-cyclopenten-(1)-ol-(2)-ons-(3) (I), das aus dem im Buchenholzteer enthaltenen „Meyerfeld-Körper“ (V) dargestellt werden kann<sup>3)</sup>; dieser ist auch synthetisch zugänglich<sup>4)</sup>.

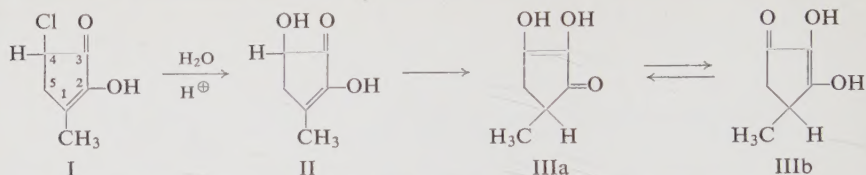
<sup>1)</sup> Diplomarbeit Univ. Freiburg/Br. 1953.

<sup>2)</sup> Dissertation Univ. Erlangen 1957.

<sup>3)</sup> G. HESSE und K. BREIG, Liebigs Ann. Chem. **592**, 120 (1955).

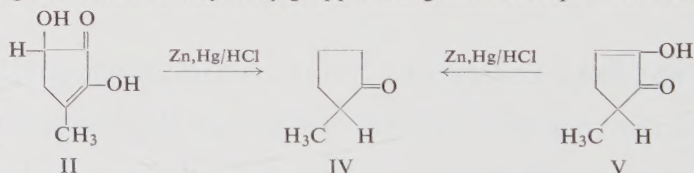
<sup>4)</sup> JEAN und R. M. LICHTENBERGER, Franz. Pat. 839062 v. 2. 12. 1937 [C. 1939 II, 1574].

In Unkenntnis dieser Patentschrift wurde die gleiche Synthese später von G. HESSE und K. W. F. BÖCKMANN durchgeführt und in Liebigs Ann. Chem. **563**, 37 (1949) veröffentlicht.



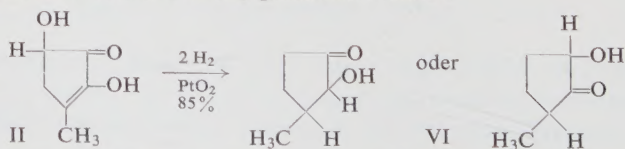
Bei saurer Verseifung von I in der Kälte erhält man ein Isomeres der Methylreduktinsäure<sup>3)</sup>. Es ist kein Redukton. Die naheliegende Struktur II wurde seinerzeit<sup>3)</sup> gar nicht diskutiert, da man es für unmöglich hielt, daß eine solche Verbindung neben der Methylreduktinsäure (III) ein selbstständiges Dasein führen könnte. Inzwischen hat sich aber herausgestellt<sup>5)</sup>, daß die ketonischen Vorstufen der Reduktone durchaus nicht immer spontan in die Endiolon-Formen übergehen. Da andererseits mit Strukturänderungen bei der Verseifung zu rechnen ist, wurde eine vollständige Strukturbestimmung durchgeführt.

Schon K. BREIG<sup>6)</sup> hatte wahrscheinlich gemacht, daß das Gerüst des Methylcyclopentens in der Isomethylreduktinsäure noch enthalten ist, denn bei der Clemmensen-Reduktion bekam er  $\alpha$ -Methylcyclopentanon. Der Meyerfeld-Körper (V) wird unter Entfernung der enolischen Hydroxylgruppe zum gleichen Endprodukt reduziert.



Der Verlauf dieser Reaktion ist insofern merkwürdig, als sich die Ketogruppe der Reduktion entzieht, die Hydroxylgruppen aber entfernt werden — gerade umgekehrt, wie es die Regel verlangt<sup>7)</sup>. Wir finden in der Literatur nur einen ähnlichen Fall; er betrifft das Benzoin, aus dem Desoxybenzoin erhalten wurde, allerdings mit nicht amalgamiertem Zink<sup>8)</sup>. Andere  $\alpha$ -Diketone scheinen nicht untersucht worden zu sein.

Katalytische Hydrierung entfernt den Sauerstoff an C<sub>4</sub> und gibt ein  $\alpha$ -Ketol, das bei der Permanganatoxydation  $\alpha$ -Methylglutarsäure liefert.



Mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin bildet dieses  $\alpha$ -Ketol ein Osazon, das mit dem Bis-dinitrophenylhydrazon von V identisch ist. Da Umlagerungen unter diesen milden Be-

<sup>5)</sup> G. HESSE, F. RÄMISCH UND K. RENNER, Chem. Ber. **89**, 2137 (1956).

<sup>6)</sup> K. BREIG, Dissertation Univ. Freiburg/Br. 1951.

<sup>7)</sup> E. L. MARTIN, Org. Reactions **1**, 155 (1942).

<sup>8)</sup> H. STOBBE, Ber. dtsch. chem. Ges. **35**, 911 (1902).

dingungen so gut wie ausgeschlossen sind, ist damit das Kohlenstoff-Gerüst und die Haftstelle von zwei Sauerstoffatomen bewiesen.

Die *funktionellen Gruppen* ließen sich in folgender Weise festlegen. Isomethylreduktinsäure (II),  $C_6H_8O_3$ , gibt zwei *isomere Monomethyläther* und einen *Dimethyläther*. Sie gibt aber auch ein *Disemicarbazon*. Da nur 3 Sauerstoffatome vorhanden sind, muß eines sowohl als Carbonylgruppe als auch als (enolisches) Hydroxyl reagieren können. Hierfür spricht auch die kräftige *Eisenchlorid*-Reaktion der wäßrigen Lösung. Die zweifachen Hydroxylderivate (Diacetat, Methyläther-acetate, Diäther) geben jeweils noch ein Monosemicarbazon oder Monophenylhydrazon.

Isomethylreduktinsäure läßt sich mit Lauge einbasisch titrieren, wenn man Alizarin-gelb R ( $p_H$  10.2–12.2) als Indikator nimmt; sie ist demnach ein schwach saures Mono-enol.

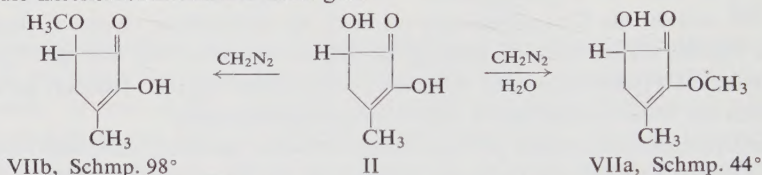
Die *Stellung der funktionellen Gruppen* ergibt sich aus den Umlagerungen zur Methylreduktinsäure.

Bei diesen Untersuchungen hat uns die *Papierchromatographie* große Dienste geleistet. Wir verwenden die Lösungsmittelgemische Phenol-Wasser oder Butanol-Eisessig-Wasser (4:1:5). Wandern die Stoffe zu dicht an der Front, so hat sich auch Octanol-Wasser (mit Octanol als stationärer Phase) bewährt. Die meisten der in Betracht kommenden Substanzen ließen sich unter einer kurzweiligen Analysenlampe (Quecksilber-Niederdruckbrenner NN 15/44 der Quarzlampenges. Hanau; Schwerpunkt bei  $254m\mu$ ), nicht aber unter der normalen Quarzlampe, als dunkle Flecken auf den fluoreszierenden Papier direkt ausmachen. Chemische „Hervorruf“ sind Triphenyltetrazoliumchlorid in 1 *n* Natronlauge, ferner 2,4-Dinitro-phenylhydrazin in 1 *n* Salzsäure; bei letzterem muß kurze Zeit mit Wasserdampf erwärmt werden.

Isomethylreduktinsäure wird bereits beim *Erhitzen über den Schmelzpunkt* in Methylreduktinsäure<sup>2,3)</sup> umgelagert. Nach 1 Stunde ist kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar, aber ein wesentlicher Teil der Substanz ist dann verharzt. Beim Erhitzen mit *Mineralsäure* (1 *n* Schwefelsäure, 20 Stdn.) entsteht ebenfalls Methylreduktinsäure als Hauptprodukt neben einer Reihe von anderen Stoffen. Diese Umlagerung vollzieht sich auch bei der früheren Synthese<sup>3)</sup> und kann präparativ auf 40–50% der theor. Ausbeute gebracht werden. Am besten gelingt sie aber durch *kurzes Erwärmen mit 1 *n* Natronlauge*. Bereits nach 2 Minuten ist alle Isomethylreduktinsäure verschwunden und der einzige Fleck auf dem Chromatogramm ist der von Methylreduktinsäure, die in solchen Lösungen mit Jod zu fast 100% titriert werden kann; präparativ wurden 96% *d. Th. als Monohydrat kristallisiert* erhalten. Wir schließen aus diesen Versuchen, daß die Sauerstoff-Atome in der Isomethylreduktinsäure die gleichen Plätze am Methyl-cyclopentanring besetzen wie in der Methylreduktinsäure, also an den Kohlenstoffatomen 2, 3 und 4 stehen müssen.

Das schwierigste Problem bei der Strukturaufklärung war die Frage nach der *Verteilung* der alkoholischen und enolischen Hydroxylgruppe und der Ketogruppe auf diese Plätze. Wegen der leichten Umlagerung war sie aus den Abbauprodukten der Isomethylreduktinsäure selbst nicht abzulesen. Es war notwendig, diese in ihrer ver-

gänglichen Struktur festzulegen, um dann durch Abbau geeigneter Derivate Auskunft zu erhalten. Hierfür kamen in erster Linie die Methyläther in Frage. Man weiß, daß Diazomethan enolische Hydroxylgruppen festzustellen erlaubt. Bei der üblichen Arbeitsweise erhalten wir nebeneinander 2 isomere Monomethyläther, von denen einer die Eisenchloridreaktion noch gibt.



Der Methyläther VIIa entsteht reichlicher, wenn die Diazomethanolösung nicht getrocknet wird, und er bildet sich ausschließlich, wenn wenigstens 1 Mol Wasser zugegen ist<sup>9)</sup>. Eine absolut trockene Diazomethanolösung reagiert mit II überhaupt nicht; gibt man gerade so viel Methanol zu, um eine langsame Reaktion in Gang zu bringen, so erhält man überwiegend den Äther mit der freien enolischen Gruppe (VIIb). Beide können mit Dimethylsulfat in den gleichen Dimethyläther verwandelt werden, der auch unmittelbar aus II entsteht.

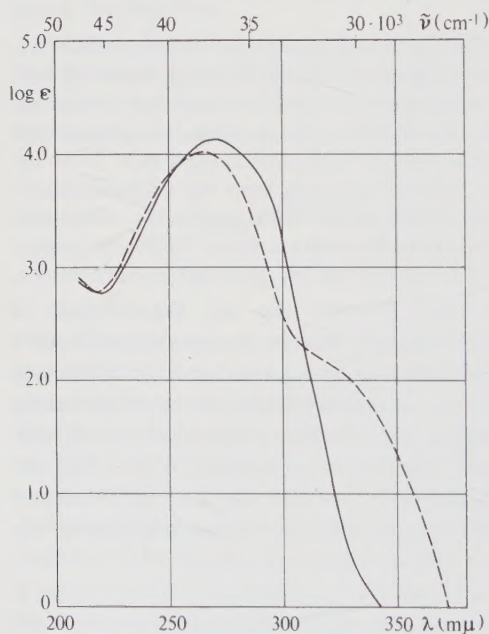


Abbildung 1. UV-Spektren der Isomethylreduktinsäure (II) (---) und der Methylreduktinsäure (III), tiefschmelzende Form (—), in Äthanol. ZEISS-Spektralphotometer PM Q II

<sup>9)</sup> Über den Einfluß von Wasser bei Methylierungen mit Diazomethan: H. BILTZ und H. PAETZOLD, Ber. dtsh. chem. Ges. **55**, 1069 (1922); A. SCHÖNBERG und A. MUSTAFA, J. chem. Soc. [London] **1946**, 746.

<sup>10)</sup> O. TH. SCHMIDT und H. ZEISER, Ber. dtsh. chem. Ges. **67**, 2120 (1934); K. GÄTZI und T. REICHSTEIN, Helv. chim. Acta **20**, 1298 (1937).

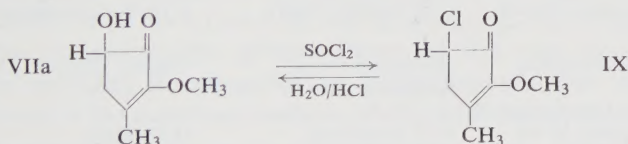
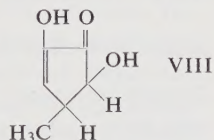
die freie Carbonylgruppe in ihren Reaktionen behindert ist. Dies wird auch dadurch sehr wahrscheinlich, daß II die Eisenchloridreaktion nur in Wasser gibt, in Methanol dagegen nicht.

Die Reaktion mit Diazomethan verlangt also, daß die alkoholische Hydroxylgruppe neben dem Carbonyl steht. An dieses muß auch die enolische Gruppe direkt angrenzen, denn das UV-Spektrum der Isomethylreduktinsäure läßt auf Konjugation zwischen der C=C und C=O-Doppelbindung schließen.

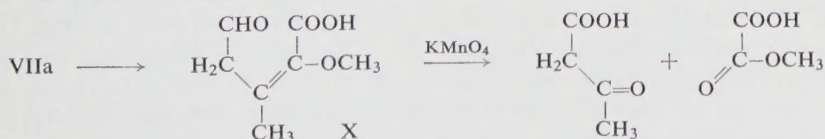
Demnach sind nur noch Strukturen möglich, bei denen die Carbonylgruppe zwischen den beiden anderen Gruppen steht; außer II erfüllt VIII alle Bedingungen, die bisher feststehen.

II ist wegen der Lage der Doppelbindung an der Verzweigungsstelle wahrscheinlicher als VIII. Auch die strukturelle Übereinstimmung mit dem Chloryclopentenol I, aus dem es erhalten wird, gibt dieser Formel den Vorzug. Aber gerade bei Verseifungsreaktionen sind Umlagerungen und Umenolisierungen sehr häufig, und es war deshalb erwünscht, diese Beziehung an einem Äther von II nachzuprüfen.

Es zeigte sich, daß der Enoläther VIIa bei Behandlung mit Thionylchlorid den aus I erhaltenen entsprechenden Äther des Chloryclopentenolons IX gibt und daß dieser umgekehrt bei der Verseifung mit kalter Chlorwasserstoffsäure neben Isomethylreduktinsäure auch noch deren Enoläther VIIa liefert. Beide Nachweise wurden papierchromatographisch in den besprochenen Systemen durchgeführt.



Schließlich wurde die nun gesicherte Formel II noch durch einen *Abbau* überprüft. Der enolische Äther VIIa konnte mit Natriumperjodat (0.95 Mol) zur Aldehydsäure X oxydiert werden, die durch alkalische Permanganatlösung an der Doppelbindung gespalten wurde. Nach Ansäuern und Verseifen mit Schwefelsäure wurden Aceton und Oxalsäure nachgewiesen.



Die beiden Reaktionsfolgen zusammen bestätigen noch einmal<sup>3)</sup>, daß das 4-Chlor-1-methyl-cyclopentandion-(2.3) nach C-1 hin enolisiert und nicht, wie der halogenfreie Grundkörper, nach C-4.

Das chemische Verhalten der Isomethylreduktinsäure (II) interessiert besonders im Vergleich zur isomeren Reduktinsäure (III). Einen Überblick gibt die Tabelle 1.

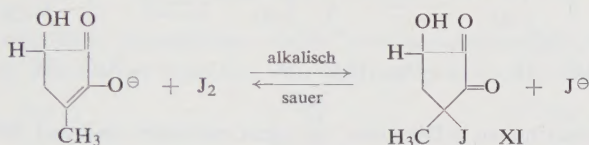
Tabelle 1  
Vergleich von Isomethylreduktinsäure (II) mit Methylreduktinsäure (III)

| Verhalten                                                | Isomethylreduktinsäure                        | Methylreduktinsäure                         |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Schmelzpunkt                                             | 155—156°                                      | 70 bzw. 90°                                 |
| Siedepunkt/Sublimation                                   | Subl. 100—120°/12 Torr                        | Sdp. 134°/0.1 Torr                          |
| Kristall-Lösungsmittel                                   | —                                             | Hydrat, Schmp. 48°<br>Benzol, Schmp. 71°    |
| Jodometrische Bestimmung                                 | Jodtitration bei $p_H$ 8.5<br>(Substitution)  | Jodtitration bei $p_H$ 0—8.5<br>(Oxydation) |
| Titration mit Lauge                                      | Alizarin gelb R                               | Phenolrot oder Phenolphthalein              |
| Silbernitrat, $p_H$ 3, kalt                              | —                                             | +                                           |
| Fehling kalt                                             | —                                             | +                                           |
| Eisen(III)-chlorid                                       | blauviolett, beständig                        | blau, dann farblos                          |
| Titan(III)-chlorid nach<br>F. WEYGAND                    | —                                             | orangerote Fällung                          |
| Triphenyltetrazoliumchlorid<br>+ $Na_2CO_3$              | —                                             | rote Fällung                                |
| <i>o</i> -Dinitrobenzol + $Na_2CO_3$                     | —                                             | violette Färbung                            |
| 3.4-Dinitrobenzoesäure<br>+ $Na_2CO_3$                   | —                                             | violette Färbung                            |
| $R_F$ -Wert in Butanol-Eisessig-<br>Wasser 4:1:5.        | 0.69 (runder Fleck)                           | 0.76 (langgezogener Fleck)                  |
| 2.4-Dinitrophenylhydrazin                                | Bis-dinitrophenyl-<br>hydrazon, Zers.-P. 235° | Osazon, Zers.-P. 230°                       |
| $R_F$ -Wert in Dimethylformamid-<br>konz. Ammoniak 60:40 | 0.77 (rotbraun)                               | 0.72 (blau)                                 |

Wie man sieht, sind die beiden Stoffe in fast allen Reduktionreaktionen grundverschieden, solange man die leicht eintretende Umlagerung vermeidet.

Es muß auffallen, daß *Isomethylreduktinsäure* (II) *Jodlösung verbraucht, obwohl ihr reduzierende Eigenschaften fehlen*. Bei  $p_H$  0 ist dies noch unmerklich; bei  $p_H$  1 werden etwa 1%, am Neutralpunkt ungefähr 70% (vom Lösungsvolumen abhängig) der molaren Menge umgesetzt, und in *Boratpuffer* ( $p_H$  8.5) erhält man einen scharfen Umschlag bei stöchiometrischem Verbrauch von 2 Äquivalenten. Säuert man eine aus- titrierte Lösung sofort wieder mit Schwefelsäure an ( $p_H$  0), so färbt sie sich braun, und man kann alles Jod (98—99%) mit Thiosulfat zurücktitrieren. Läßt man sie vorher aber 20 (60) Minuten stehen, so findet man nach dem Ansäuern nur noch 79 (59)% Jod in freier Form. Es ist also offenkundig, daß die Jodtitration gar nicht auf einer Oxydation der Isomethylreduktinsäure beruht, sondern auf einer sehr leicht erfolgenden Addition oder Substitution. Hierfür kommt in erster Linie die C=C-Doppelbindung in Frage.

Es dürfte sich das tertiäre *Jodketon XI* bilden. Dieses wird im sauren Gebiet wieder verseift, aber nach Art von Verbindungen mit „positivem“ Halogen so, daß Wasserstoff an die Stelle tritt und unterjodige Säure abgespalten wird. Isomethylreduktinsäure bildet sich dabei zurück, wie papierchromatographisch festgestellt wurde.



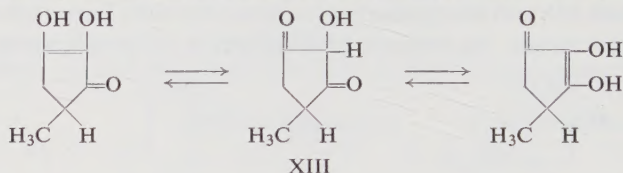
Läßt man die Lösung einige Zeit vor dem Ansäuern stehen, so wirkt XI, wie andere Verbindungen mit positivem Halogen, jodierend oder oxydierend auf weitere Moleküle in der Lösung ein. Für diese Deutung sprechen auch Erfahrungen, die schon K. BREIG<sup>6)</sup> bei der Chlorierung der Isomethylreduktinsäure gemacht hatte. Es ließ sich ein kristallisiertes *Chlorderivat* fassen, dessen Halogengehalt ziemlich gut auf die XI entsprechende Formel  $\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_3\text{Cl}$  paßt. Die Substanz ließ sich aber weder umkristallisieren noch sublimieren, denn sie zerfällt bereits im trockenen Zustand unter Bildung von Chlorwasserstoff und einem hellbraunen Öl, das Silbernitratlösung schon in der Kälte reduziert. Wahrscheinlich ist durch Luftfeuchtigkeit Hydrolyse eingetreten; die gebildete unterchlorige Säure oxydiert einen Teil der Substanz und wird dabei zu Chlorwasserstoff, der das zurückgebildete Ausgangsmaterial zu den Methylreduktinsäuren umlagert.

Ganz anders ist das Verhalten der Methylreduktinsäure (III) gegen Jodlösung. Im ganzen  $p_{\text{H}}$ -Bereich von 0 bis 8.5 wird das Jod quantitativ zu Jod-Ion reduziert und Methyl-triketo-cyclopentanhidrat gebildet. Dieses ließ sich zwar ebensowenig isolieren wie das niedrigere Homologe aus der Reduktinsäure<sup>11)</sup>, aber mit Schwefelwasserstoff konnte es fast quantitativ wieder zu Methylreduktinsäure reduziert werden.

Isomethylreduktinsäure wandert im Papierchromatogramm einheitlich. In den Lösungen der Methylreduktinsäure liegen aber Gleichgewichte zwischen den desmotropen Formen III und XIII vor. Dies ließ sich in der Weise zeigen, daß die Chromatogramme zuerst unter der kurzwelligen Analysenlampe geprüft wurden, wobei sich ein kreisrunder scharfer Fleck erkennen ließ. Entwickelt man anschließend noch mit 2.4-Dinitrophenylhydrazin, so wird dahinter ein *kometenhafter Schweif* sichtbar. Bereits die Monoäther geben diese Erscheinung nicht mehr. Läßt man aber ein nicht entwickeltes Chromatogramm 12 Stdn. im Dampf des Lösungsmittels „altern“, so sieht man den „Schweif“ auch unter der Analysenlampe. Die dort vorhandene Substanz hat dann Zeit, sich teilweise wieder in das Ausgangsmaterial zurückzuverwandeln. Man kann mit großer Wahrscheinlichkeit sagen, um welche Umwandlungen es sich hier handelt. Das vorübergehend gebildete Tautomere muß so gebaut sein, daß es das eingestrahlte Licht (254 m $\mu$ ) weniger absorbiert als Methylreduktinsäure; es muß

11) T. REICHSTEIN und R. OPPENAUER, Helv. chim. Acta 17, 390 (1934).

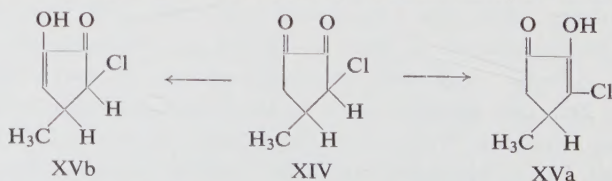
sich aber spontan in diese zurückverwandeln und mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin das gleiche Reaktionsprodukt geben. Alle diese Forderungen erfüllt das  $\beta$ -Diketon XIII.



Im Sechsring absorbieren  $\beta$ -Diketone, die nicht enolisiert sind, bei  $290\text{m}\mu$ ,  $\log \epsilon \sim 1.7^{12)}$ ; im Fünfring wird es nicht viel anders sein. Die Lösung der Methylreduktinsäure in Äthanol absorbiert aber viel kurzwelliger ( $270\text{m}\mu$ ) und stärker ( $\log \epsilon \sim 4$ ), woraus sich die Löschung der Papierfluoreszenz im Hauptfleck erklärt.

Früher<sup>13)</sup> ist die gegenseitige Umwandlung der beiden möglichen Formen der Methylreduktinsäure beschrieben worden. Diese findet auch in alkoholischer Lösung statt, deren Extinktion sich beim Stehenlassen ein wenig ändert. Überzeugender ist das Verhalten gegen *Diazomethan*. Mit diesem erhält man in Methanol zwei isomere Methyläther, die beide sowohl in Wasser als auch in Äthanol Eisenchloridreaktion geben. Sie haben also beide noch eine freie enolische Gruppe. Man weiß nun aus vielen Beispielen, daß zuerst nur das  $\beta$ -ständige Hydroxyl der Keto-endiole mit Diazomethan reagiert, und man weiß auch<sup>14)</sup>, daß  $\alpha$ -Äther von Reduktonen in alkoholischer Lösung keine Eisenchloridreaktion geben. Beide Methyläther müssen also  $\beta$ -Äther sein und sich daher von zwei verschiedenen Reduktonen ableiten. Eine Bestätigung sehen wir darin, daß die nicht methylierte Reduktinsäure unter den gleichen Bedingungen nur einen einzigen Äther gibt. Hier führt die „Umenolisierung“ zu identischen Stoffen. Das Diketon XIII ist zweifellos die Zwischenstufe bei dieser gegenseitigen Umwandlung.

Das Endergebnis dieser *Umenolisierung* ist eine Verbindung, die sich formal nur durch die Haftstelle der Methylgruppe am Cyclopentenring vom Ausgangsstoff unterscheidet. Bei der Isomethylreduktinsäure tritt diese Umlagerung freiwillig nicht ein. Alle erzwungenen Umlagerungen führen nur in die Reihe der Methylreduktinsäuren. Um das entsprechende Isomere (VIII) dennoch kennenzulernen, war eine unabhängige Synthese beabsichtigt. Als geeignetes Ausgangsmaterial bot sich das früher<sup>13)</sup> hergestellte 1-Methyl-2-chlor-cyclopentandion-(3,4) (XIV) an, das als Enol (XV a oder XV b) vorliegt.



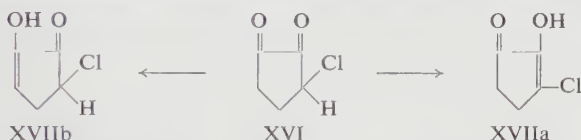
<sup>12)</sup> B. EISTERT und W. REISS, Chem. Ber. **87**, 92 (1954).

<sup>13)</sup> G. HESSE und K. W. F. BÖCKMANN, Liebigs Ann. Chem. **563**, 37 (1949).

<sup>14)</sup> F. ARNDT und C. MARTIUS, Liebigs Ann. Chem. **499**, 232 (1932).

Beim Kochen von XV mit wäßriger Mineralsäure wird erwartungsgemäß Methylreduktinsäure erhalten. Aber die Verseifung in der Kälte gelingt hier nicht; es wird keine merkliche Menge Chlor-Ion gebildet. Wir halten es deshalb für sehr wahrscheinlich, daß dem Enol die Struktur XVa mit dem Halogen an der Doppelbindung zukommt.

Auch der methylfreie Grundkörper, das 3-Chlor-cyclopentandion-(1.2) (XVI), läßt sich nicht in der Kälte sauer verseifen. Von den möglichen Enolformen ist XVIIa zutreffend.



Hier wurde das dadurch bewiesen, daß sein Ozonid bei der Zersetzung mit Wasser fast die berechnete Menge Salzsäure gibt<sup>15)</sup>, die unter diesen Umständen nur über ein Säurechlorid entstanden sein kann. Die Isomethylreduktinsäure verdankt ihre Entstehung also dem Umspringen der Enolisationsrichtung des Chlordiketons, die durch die Methylgruppe neben dem anderen Carbonyl erzwungen wird.

Methylreduktinsäure gibt überaus leicht ein *Monohydrat* (Schmp. 48°), wie neuerdings erst gefunden wurde. Es läßt sich aus Wasser und ohne Wasserabspaltung aus Benzol umkristallisieren und ist an der Luft beständig. Auch das Zerfließen der kristallisierten Methylreduktinsäuren an der Luft ist nicht einer Autoxydation zuzuschreiben, wie wir früher angenommen haben. Das Jodäquivalent bleibt dabei unverändert. Läßt man der Substanz Zeit, ein ganzes Mol Wasser aufzunehmen, so kristallisiert das Hydrat aus. Der flüssige Zwischenzustand ist wahrscheinlich der Schmelzpunktsdepression zur Last zu legen, die noch vorhandenes Ausgangsmaterial im gebildeten Hydrat hervorbringt. Auf dem Umweg über die Isomethylreduktinsäure erhält man aus dem „Meyerfeld-Körper“ das Hydrat der Methylreduktinsäure mit 70% Ausbeute.

Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT (ROCHE-FONDS), dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE und dem NÜRNBERGER SONDERFONDS danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Schmelzpunkte unter 100° wurden im Röhrchen, Schmelzpunkte über 100° mit dem Heizmikroskop der Firma H. BOCK, Frankfurt/Main, bestimmt. Sie sind nicht korrigiert.

*Isomethylreduktinsäure* (II). 22.4 g techn. Methylcyclopentenol<sup>16)</sup> wurden in 225 ccm Wasser unter leichtem Erwärmen gelöst. Nach dem Abkühlen auf 50° wurde Chlor in starkem

<sup>15)</sup> G. HESSE, G. KREHBIEL und F. RÄMISCH, Liebigs Ann. Chem. **592**, 137 (1955).

<sup>16)</sup> Methylcyclopentenolon erhielten wir teils durch Herrn Dr. H. SCHULZ von der DEGUSSA, teils durch die freundlichen Bemühungen von Herrn Dr. J. LICHTENBERGER von den Ets. LAMBIOTTE FRÈRES in Prémery (Nièvre), Frankreich. Allen beteiligten Stellen möchten wir hier herzlich danken.

Strom eingeleitet und die Temperatur durch Kühlen mit Wasser gehalten. Die berechnete Menge Chlor (14.2 g) war nach 5 Min. aufgenommen. Nun wurde der Ansatz verschlossen 8 Tage in einen Brutschrank (30°) gestellt und anschließend im Perforator mit Äther extrahiert (15 Std.). Der größte Teil der Isomethylreduktinsäure kristallisierte bereits im Siedekolben aus, der Rest nach dem Einengen auf 30ccm über Nacht (18.7 g, 73% d.Th.). Schmp. nach dem Umkristallisieren aus Essigester oder Wasser 156°.

$C_6H_8O_3$  (128.1) Ber. C 56.24 H 6.29 Gef. C 55.97 H 6.24

C-Methylbestimmung nach KUHN-ROTH: Ber.  $CH_3$  11.73 Gef.  $CH_3$  11.54

*Benzylidenverbindung*. — Schmp. 126–127° aus 90-proz. Alkohol (30% d.Th.).

$C_{13}H_{12}O_3$  (216.2) Ber. C 72.21 H 5.59 Gef. C 72.44 H 6.93

*Disemicarbazon*. — 1.0 g Isomethylreduktinsäure, 1 g Semicarbazid-hydrochlorid und 1.5 g Natriumacetat in 10ccm Wasser wurden 2 Min. im siedenden Wasserbad erhitzt und dann langsam abgekühlt. Eine geringe Vorfällung wurde abfiltriert, auf 0° gekühlt und das Semicarbazon durch Reiben mit einem Glasstab zur Kristallisation gebracht. Umkristallisiert wurde aus 50-proz. Äthanol (1.9 g, 92% d.Th.). Zers.-P. 230°.

$C_8H_{14}O_3N_6$  (242.2) Ber. C 39.66 H 5.83 N 34.70 Gef. C 40.19 H 6.10 N 34.30

*Monomethyläther VIIa*. — 10.0 g Isomethylreduktinsäure wurden in 100ccm Methanol gelöst und 2.8ccm Wasser (2 Mol) zugesetzt. Dann wurde unter Kühlung portionsweise eine ätherische Diazomethanolösung (aus 25 g Nitrosomethylharnstoff) zugegeben und die Temperatur stets unter 20° gehalten. Nach Stehenlassen über Nacht wurde verdampft und der Rückstand bei –15° kristallisiert. Man kann auch bei 72°, 0.3 Torr destillieren. Nach dem Umkristallisieren aus Petroläther-Essigester farblose Kristalle, Schmp. 44° (8.7 g, 77% d.Th.).

$C_7H_{10}O_3$  (142.1) Ber. C 59.14 H 7.09 Gef. C 59.09 H 7.14

Die Substanz gibt keine Eisenchloridreaktion. Acetyliert wurde mit Acetanhydrid/Acetylchlorid in üblicher Weise. Sdp.<sub>10</sub> 128°, 85% der Theorie.

*Semicarbazon des Ätheracetats*. — Zers.-P. 175–176°, 76% der Theorie.

$C_{10}H_{15}O_4N_3$  (241.2) Ber. C 49.78 H 6.27 N 17.42 Gef. C 49.81 H 6.30 N 17.51

*Semicarbazon von VIIa*. — Zers.-P. 195°, 81% der Theorie.

$C_8H_{13}O_3N_3$  (199.2) Ber. C 48.23 H 6.58 N 21.10 Gef. C 48.20 H 6.63 N 20.53

*Monomethyläther VIIb*. 10.0 g Isomethylreduktinsäure wurden mit getrockneter ätherischer Diazomethanolösung (aus 30 g Nitrosomethylharnstoff) übergossen. Stickstoffentwicklung begann erst nach Zusatz von 50ccm absol. Methanol, wobei der Bodenkörper langsam in Lösung ging. Nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel wurde bei 65–70°/0.1 Torr destilliert. Das farblose, ölige Destillat kristallisierte beim Stehenlassen im Kühlschrank teilweise. Man mußte zu tiefe Temperaturen vermeiden, sonst kristallisierten größere Mengen des Enoläthers VIIa mit aus. Der Kristallbrei wurde rasch auf eine gekühlte Tonplatte gestrichen und im Kühlschrank aufbewahrt, bis der ölige Teil eingezogen war. Das Rohprodukt (5.4 g, 38% d.Th.) wurde zweimal aus Essigester-Petroläther umkristallisiert; die farblosen Kristalle, Schmp. 98°, geben sowohl in Wasser wie in Methanol eine tintenblaue Eisenchloridreaktion. Sie lösen sich gut in heißem Wasser, Methanol und Benzol.

$C_7H_{10}O_3$  (142.1) Ber. C 59.14 H 7.09  $OCH_3$  21.82 Gef. C 58.94 H 7.25  $OCH_3$  21.60

*Acetat.* — Sdp.<sub>11</sub> 132–133° (83% d. Th.).

$C_9H_{12}O_4$  (184.2) Ber. C 58.69 H 6.57 Gef. C 58.56 H 6.60

*Semicarbazon des Methylätheracetats.* — Aus Wasser umkristallisiert, Zers.-P. 179–180°, 80% der Theorie.

$C_{10}H_{15}O_4N_3$  (241.2) Ber. C 49.78 H 6.27 N 17.42 Gef. C 49.90 H 6.42 N 17.97

*Dimethyläther der Isomethylreduktinsäure.* — 10g Isomethylreduktinsäure werden in einer enghalsigen Glasstöpselflasche in 400ccm Kalilauge (19.6g KOH) gelöst; dazu fügt man unter kräftigem Schütteln portionsweise 20g Dimethylsulfat. Bei Verwendung von Natronlauge findet keine Reaktion statt. Man erwärmt zur Vervollständigung der Umsetzung noch  $\frac{1}{2}$  Sde. auf dem Wasserbad und überzeugt sich, daß die Lösung alkalisch bleibt; sonst muß man noch Kalilauge zusetzen. Nach dem Erkalten säuert man an und äthert die mit Kochsalz gesättigte Lösung aus. Durch Destillation bei 60–70°/0.5 Torr erhält man ein Gemisch von dem bei 98° schmelzenden Monoäther (40%) und dem Diäther (60%), insgesamt ca. 70% d. Th. Beim Stehenlassen kristallisiert der Monoäther aus; den Diäther fraktioniert man, wobei zwischen 63 und 65°/0.5 Torr ein reines Produkt übergeht. Es ist eine leicht bewegliche, farblose Flüssigkeit, die sich in organischen Lösungsmitteln und in heißem Wasser gut löst.

$C_8H_{12}O_3$  (156.2) Ber. C 61.52 H 7.75 Gef. C 61.68 61.38 H 8.08 7.83

*Semicarbazon.* — Farblose Kristalle aus Wasser. Schmp. 128° (79.5% d. Th.).

$C_9H_{15}O_3N_3$  (213.2) Ber. C 50.69 H 7.09 N 19.71 Gef. C 49.97 H 6.96 N 19.61 19.52

Auf dem gleichen Wege ließ sich sowohl der Monoäther VIIa als auch VIIb in den Dimethyläther überführen, der jedesmal als Semicarbazon identifiziert wurde. Ausbeute aus VIIa 78% d. Th., aus VIIb 73% der Theorie.

*Clemmensen-Reduktionen*<sup>6)</sup>: a) *Methylcyclopentenolon V.* 11.2g wurden mit 100ccm halbkonz. Salzsäure und 105g amalgamiertem Zink 8 Stdn. unter Rückfluß gekocht; nach 3 Stdn. wurden nochmals 75ccm Salzsäure zugegeben. Das ausgeschiedene Öl wurde mit Wasserdampf übergetrieben, ausgeäthert und der Rückstand der Ätherlösung destilliert. Sdp. 138–142°, 3.6g (37% d. Th.). *Semicarbazon* aus Methanol, Schmp. 175°.

b) *Isomethylreduktinsäure (II).* 2g in 50ccm halbkonz. Salzsäure wurden unter Rühren mit amalgamiertem Zink auf dem Wasserbad langsam auf 60° erwärmt und  $2\frac{1}{2}$  Stdn. bei dieser Temperatur gehalten. Das ausgeschiedene braune Öl wurde in Äther aufgenommen, die Lösung mit  $CaCl_2$  getrocknet und der Rückstand destilliert, Sdp. 137–140°. *Semicarbazon* aus Alkohol-Wasser, Schmp. 174–175°, ohne Depression mit vorigem.

*Katalytische Hydrierung*<sup>6)</sup>: 5.0g Isomethylreduktinsäure in 60ccm Äthanol und 20ccm Wasser mit 0.2g *Platinosyd* nach ADAMS unter  $H_2$  geschüttelt, verbrauchten 1930 (ber. für 2 Mol 1950) ccm  $H_2$ . Der Alkohol wurde abdestilliert, die wäßrige Lösung ausgeäthert und der Ätherrückstand (gelbes Öl) bei 79–81°/14 Torr destilliert. Farblose Flüssigkeit mit einem schwachen, ketonartigen Geruch, 3.8g (85% d. Th.). Violette Eisenchloridreaktion in Wasser, mit 2.4-Dinitrophenylhydrazin rote Fällung.

$C_6H_{10}O_2$  (114.1) Ber. C 63.13 H 8.83 Gef. C 62.2 H 8.60

*α-Methylglutarsäure.* — 0.2g des Hydrierungsprodukts in 10ccm Wasser wurden mit 100ccm einer kaltgesättigten wäßrigen Lösung von *Kaliumpermanganat* vermischt. Es schied sich sofort Braunstein ab, und der Geruch des Ausgangsmaterials verschwand. Nach eintägigem

Stehenlassen wurde filtriert und die Lösung mit Äther extrahiert, um Reste von Neutralkörpern zu entfernen. Dann wurde angesäuert und am Perforator gründlich mit Äther ausgezogen. Der Auszug hinterließ eine hellbraune Substanz, aus der sich durch Sublimation bei 120°/12 Torr  $\alpha$ -Methylglutarsäure, Schmp. 76–77°, gewinnen ließ. Mischprobe 77–78°.

*Umlagerung in Methylreduktinsäure:* 30.0 g reine farblose Isomethylreduktinsäure wurden in einem kurzhalsigen Rundkolben mit Schliffstopfen mit 300 ccm 1 n Natronlauge übergossen. Wegen der Luftempfindlichkeit der alkalischen Methylreduktinsäurelösung muß der Luft-raum im Kolben so klein wie möglich sein; für den angegebenen Ansatz war die als „250 ccm“ bezeichnete Größe geeignet. Der Stopfen wurde lose aufgesetzt und der Kolben möglichst tief in ein stark siedendes Wasserbad eingesenkt, in dem er genau 20 Minuten blieb. Wegen der verschiedenen Aufheiz-Zeiten wechselt die erforderliche Zeit mit der Größe des Ansatzes; für 100-ccm-Kolben sind 15 Minuten, für 10-ccm-Kolben 10 Minuten optimal. Danach kühlt man unter der Wasserleitung (Stopfen lüften!) und gießt dann sofort in 160 ccm 2 n Schwefelsäure ein. Zur Entfärbung setzt man 1 g Aktivkohle zu, kühlt gleich mit Eiswasser auf 5° ab und filtriert durch ein Faltenfilter. Durch Äther-Extraktion am Perforator (15 Stdn.) läßt sich die Methylreduktinsäure vollständig ausziehen; die wäßrige Phase gibt dann mit Triphenyltetrazoliumchlorid und Natronlauge keine Rotfärbung mehr. Im Siedekolben bilden sich 2 Schichten; die obere ist die Ätherlösung der Methylreduktinsäure, die untere ihr geschmolzenes Hydrat. Man verdampft den Äther aus einem Wasserbad bei 60° und legt noch kurz Vakuum an, um einen Teil des Wassers zu entfernen. Hierbei ist Vorsicht nötig, denn wenn zu viel Wasser entfernt wird, macht die Kristallisation Schwierigkeiten. Nach dem Abkühlen wird angeimpft und zur Kristallisation stehengelassen. Die Kristalle werden abgesaugt und mit sehr wenig eiskaltem Wasser gewaschen. Aus der Mutterlauge und dem Waschwasser, zusammen nur wenige ccm, kann durch Abkühlen in einer Eis-Kochsalzmischung noch eine zweite Fraktion von Kristallen erhalten werden. Insgesamt 32.9 g Hydrat der Methylreduktinsäure, 96% d. Th., Schmp. 48°.

$C_6H_8O_3 \cdot H_2O$  (146.1) Ber. C 49.31 H 6.90  $H_2O$  12.33 Gef. C 49.56 H 6.90  $H_2O$  12.33

Zur Wasserbestimmung wurde in einem gewogenen Kölbchen bei 170°/0.01 Torr destilliert und die Gewichtsabnahme bestimmt. Das Destillat kristallisierte langsam durch (Schmp. 73°) und hatte die von HESSE und BÖCKMANN<sup>13)</sup> früher beschriebenen Eigenschaften.

*Titration mit Jod:* Proben von je 73.07 mg (0.5 mmol) wurden unter verschiedenen Bedingungen mit 0.1 n Jodlösung (Faktor 0.915) titriert.

| Medium                  | ccm Jodlösung |       | Gef. Methylreduktinsäure |         |
|-------------------------|---------------|-------|--------------------------|---------|
| 1 n Schwefelsäure       | 10.95         | 10.95 | 100.1                    | 100.1 % |
| Phosphat-Puffer $p_H$ 7 | 11.00         | 11.05 | 100.6                    | 101.1 % |
| Borat-Puffer $p_H$ 8.5  | 11.00         | 11.05 | 100.6                    | 101.1 % |

*Titration mit Lauge* (Phenolrot oder Phenolphthalein):

Äquiv.-Gew. Ber. 146.1 Gef. 146.1 146.1

*Methyläther.* 4.0 g Hydrat der Methylreduktinsäure in 20 ccm Methanol wurden bei 0° portionsweise mit ätherischer Diazomethan-Lösung versetzt. Während der heftigen Reaktion wurde die Temperatur der Lösung durch weitere Kühlung unter 15° gehalten. Als weiteres

Diazomethan nicht sogleich verbraucht wurde, destillierte man die Lösungsmittel ab. Der Rückstand wurde an der Ölpumpe fraktioniert und bei 66°/0.05 Torr die Ätherfraktion aufgefangen. 3.3 g (85% d. Th.) farblose Flüssigkeit. Das Papierchromatogramm mit Butanol-Eisessig-Wasser 4:1:5 gab 2 scharfe Flecke mit den  $R_F$ -Werten 0.80 und 0.87, die sich beide sowohl mit wäßriger wie mit alkoholischer Eisenchloridlösung blau färbten.

$C_7H_{10}O_3$  (142.1) Ber. C 59.14 H 7.09 Gef. C 58.86 H 6.98

*1-Methyl-2-methoxy-4-chlor-cyclopenten-(1)-on-(3)* (IX). — a) 10.0 g *Chlormethylcyclopentenolon* (I)<sup>3)</sup> in 100 ccm Methanol und 2.8 ccm Wasser wurden unterhalb 20° mit einer ätherischen *Diazomethan-Lösung* aus 25 g Nitrosomethylharnstoff versetzt und 15 Stdn. stehen gelassen. Nach Abdampfen der Lösungsmittel, zuletzt i. Vak., wurde das zurückbleibende Öl bei -15° kristallisiert und die halb feste Masse auf eine mit Kohlensäureeis gekühlte Tonplatte aufgestrichen. Zur Reinigung wurde in der gleichen Menge Essigester gelöst, filtriert und mit Aceton-Trockeneis gekühlt. Nach Animpfen mit einer Spur des Rohprodukts erhielt man 6 g farblose Kristalle (55% d. Th.), Schmp. 15°.

$C_7H_9O_2Cl$  (160.6) Ber. Cl 22.1 Gef. Cl 22.3 21.8

b) 4 g VIIa in 20 ccm Benzol wurden mit 4 g *Thionylchlorid* (20% Überschuß) auf dem Wasserbad 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Vertreiben der Lösungsmittel blieb ein dunkler Rückstand, aus dem keine kristallisierte Substanz erhalten werden konnte. Papierchromatographisch konnte darin in den Systemen Glykol/Cyclohexan und Glykol/Isoamyläther Substanz IX nachgewiesen werden.

*Verseifung des Chlor-äthers IX*: Je 100 mg IX wurden a) in 2 ccm 1 *n* Salzsäure und b) in einem Gemisch aus 1.8 ccm Methanol und 0.2 ccm konz. Salzsäure gelöst. Nach 2 tägigem Stehenlassen bei Raumtemperatur haben wir ausgeäthert und die beiden Ätherextrakte papierchromatographisch untersucht. In Butanol-Eisessig-Wasser 4:1:5 und in Formamid-Isoamylalkohol wurde in beiden neben viel Isomethylreduktinsäure noch deren Enoläther VIIa nachgewiesen.

*Oxydativer Abbau des Enoläthers VIIa der Isomethylreduktinsäure*: 42.4 mg VIIa in 10 ccm Wasser wurden mit 2 ccm 2 *n* Schwefelsäure angesäuert und 20.00 ccm *Natriumperjodat-Lösung* (147.8 mg  $NaJO_4$ ) zugegeben. Nach 3 stdg. Stehenlassen im Dunkeln wurde KJ zugesetzt und das ausgeschiedene Jod zurücktitriert. Verbraucht waren 61.2 mg  $NaJO_4$  (96% der ber. Menge). Ein entsprechender Ansatz mit 3.55 g VIIa wurde nach der Oxydation im Perforator ausgeäthert, der Rückstand des Äthers in 50 ccm 2 *n* Sodalösung bis zur bleibenden Violett-färbung mit  $KMnO_4$  oxydiert (240 ccm 5-proz. Lösung). Dann wurde mit verd. Schwefelsäure neutralisiert,  $MnO_2$  abfiltriert und das Filtrat mit konz. Schwefelsäure (17 ccm) stark angesäuert. Aus der nun etwa 2 normalen Lösung haben wir 20 ccm abdestilliert und das Destillat mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin gefällt; das Hauptprodukt erwies sich papierchromatographisch als das Derivat des *Acetons*. Der Destillationsrückstand wurde am Perforator mit Äther extrahiert und daraus *Oxalsäure* isoliert, die aus Essigester umkristallisiert wurde. Schmp. und Mischprobe des Hydrats mit einem Vergleichsmuster: 100°.



## Lebenslauf

Am 28. April 1930 wurde ich in Fürth in Bayern als erster Sohn des Verwaltungsangestellten Karl Georg Hertel und seiner Ehefrau Christine Babette, geb. Martin, geboren. Nach dem Besuch der ersten vier Volksschulklassen trat ich in das humanistische Gymnasium Fürth ein, an dem ich im Jahre 1949 die Reifeprüfung ablegte. Im Sommersemester 1950 begann ich mein Studium an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen. Die Vordiplom-Prüfung legte ich am 23. Juni 1953 dort ab. Während des Sommersemesters 1954 studierte ich an der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt und kehrte im Wintersemester 1954/55 wieder an die Erlanger Universität zurück. Am 7. Dezember 1955 unterzog ich mich der mündlichen Diplom-Hauptprüfung. In den folgenden Monaten machte ich als Mitarbeiter von Prof. Dr. G. Hesse meine Diplomarbeit „Calotropin und Calactin“. Am 5. Juli 1956 wurde mein Diplomzeugnis ausgestellt.

